

ENFERMEDAD DE KIKUCHI-FUJIMOTO, CASO CLÍNICO-PATOLÓGICO.

Natalia Papaleo, MD, PhD

Parc Taulí Hospital Universitari, Sabadell

1. Introducción

La enfermedad de Kikuchi-Fujimoto (KF) es una linfadenitis necrotizante rara, que presenta un curso clínico autolimitado resolviéndose en la mayoría de los casos en un plazo menor a 2 meses. Tiene una alta prevalencia entre las poblaciones asiáticas, aunque puede presentarse en todo el mundo. Afecta a adultos jóvenes, con un predominio en el sexo femenino.

La etiología no está clara, aunque se postula que las infecciones y las enfermedades autoinmunes son desencadenantes de la enfermedad. Es así que se han descrito asociaciones con el lupus eritematoso sistémico (LES), entre otros.

Las manifestaciones clínicas son fiebre, astenia, pérdida de peso, erupciones cutáneas, leucopenia, anemia, artromialgia y pueden estar elevados la velocidad de sedimentación globular, LDH y/o de aminotransferasa. Se describe una predilección en los ganglios linfáticos cervicales unilaterales donde se puede observar una alta captación de FDG en la PET-CT, imitando al linfoma.

Para un diagnóstico preciso, se prefiere la biopsia excisional frente a la aspiración con aguja fina.

A nivel histológico, los ganglios linfáticos presentan a nivel paracortical la presencia de nódulos necróticos confluentes de tamaño variable, donde la composición celular evoluciona a través de tres fases. La fase proliferativa se caracteriza por abundantes restos cariorréticos mezclados con un número variable de histiocitos con núcleos en forma de medialuna (a menudo acompañados de restos fagocitados), inmunoblastos y células dendríticas plasmocitoides. Los abundantes inmunoblastos con pliegues nucleares irregulares pueden imitar a un linfoma. La fase necrotizante se caracteriza por áreas discretas a confluentes de necrosis coagulativa entre las células proliferantes y los restos cariorréticos, mientras que la fase xantomatosa se caracteriza por la acumulación de macrófagos espumosos. Los granulocitos y los

eosinófilos están notablemente ausentes, y las células plasmáticas son escasas.

Debido a la exuberante respuesta inmune mediada por células T a una variedad de estímulos, se observa un predominio de células T, principalmente CD8 positivas, que inducirán apoptosis, a través de las vías FAS y perforina. La mayoría expresa TCR β y una minoría expresa TCR γ . Los mismos pueden expresar CD30. Se describen inmunofenotipos aberrantes, en forma de pérdida de la expresión de CD5, CD7 y/o CD2. Una característica que ayuda al diagnóstico es la presencia de histiocitos que expresan mieloperoxidasa y CD68.

Las células dendríticas plasmocitoides positivas para CD123 desempeñan un papel en la promoción de la reacción citotóxica mediante la producción de interferón tipo I.

Con poca frecuencia, se identifican reordenamientos monoclonales u oligoclonales del gen TCR que junto con la posible pérdida de marcadores inmunohistoquímicos de línea, pueden llevar a un diagnóstico erróneo de linfoma de células T.

2. Caso clínico

Paciente de 23 años, de sexo femenino que consulta por presentar aumento de las adenopatías axilares de un mes de evolución. Refiere cuadro febril asociado. No presenta antecedentes personales de relevancia. La LDH era normal, de 160 U/L. Se realiza PAAF de un ganglio linfático axilar.

Las extensiones teñidas con diff quick y Papanicolaou junto al bloque celular presentaban un fondo hemático junto a abundantes linfocitos de pequeño tamaño e histiocitos. Asimismo, se identificaba celularidad aislada con núcleos grandes, irregulares, con cromatina grosera y nucléolo prominente y citoplasma escaso. El bloque celular destacaba la presencia de abundante necrosis asociada. No se identificaban neutrófilos ni eosinófilos.

Con estos resultados, se favorece el diagnóstico de enfermedad de Kikuchi-Fujimoto. Conjuntamente, se realiza estudio de clonalidad de la cadena del TCR y se observa un pico oligoclonal en la cadena gamma del receptor de células T, en un contexto policlonal pudiendo ser observado en procesos de origen reactivo.

Presencia de histiocitos que expresan mieloperoxidasa (Polyclonal, Dako) y células dendríticas plasmocitoides CD123 (BSB-59, BioSB) positivas.

3. Conclusiones

Para establecer el diagnóstico de la enfermedad de KF es esencial identificar la presencia de focos cariorécticos de localización paracortical con proliferación de histiocitos, células dendríticas e inmunoblastos; sin observarse neutrófilos.

Se recomienda excluir imitadores de la enfermedad de KF; en particular, infecciones, linfomas y enfermedades autoinmunes.

El diagnóstico diferencial con la adenitis asociada al LES puede ser un desafío diagnóstico, porque ambas comparten hallazgos clínicos y patológicos. Además, el diagnóstico de las LES puede preceder, seguir o coincidir con el diagnóstico de enfermedad de KFD. Sin embargo, algunas características patológicas podrían ser útiles para la distinción como es la presencia de cuerpos hematoxilínicos en los sinusoides en el LES. ■

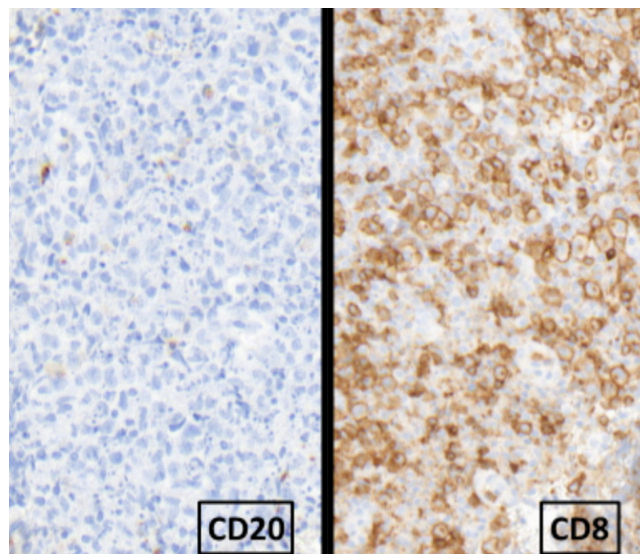


Figura 5. Panel inmunohistoquímico.

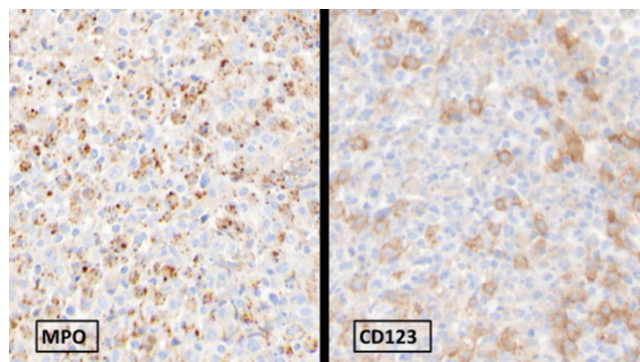


Figura 6. Panel inmunohistoquímico

Bibliografía

- R.Dorfman, G. Berry (1988) Kikuchi's histiocytic necrotizing lymphadenitis: an analysis of 108 cases with emphasis on differential diagnosis. *Semin Diagn Pathol.* Nov;5(4):329-45.
- W Y Tsang, J K Chan, C S Ng (1994) Kikuchi's lymphadenitis. A morphologic analysis of 75 cases with special reference to unusual features. *Am J Surg Pathol.* Mar;18(3):219-31.
- T Kuo (1995) Kikuchi's disease (histiocytic necrotizing lymphadenitis). A clinicopathologic study of 79 cases with an analysis of histologic subtypes, immunohistology, and DNA ploidy. *Am J Surg Pathol.* Jul;19(7):798-809. doi: 10.1097/00000478-199507000-00008.
- T. Tanaka, M. Ohmori, S. Yasunaga, et al (1999) DNA typing of HLA class II genes (HLA-DR, -DQ and -DP) in Japanese patients with histiocytic necrotizing lymphadenitis (Kikuchi's disease) *Tissue Antigens.* Sep;54(3):246-53. doi: 10.1034/j.1399-0039.1999.540305.x.
- S. Pileri, F. Facchetti, S Ascani (2001) Myeloperoxidase expression by histiocytes in Kikuchi's and Kikuchi-like lymphadenopathy. *Am J Pathol.* Sep;159(3):915-24. doi: 10.1016/S0002-9440(10)61767-1.
- X. Bosch, A. Guilabert, R. Miquel, E. Campo (2004) Enigmatic Kikuchi-Fujimoto disease: a comprehensive review. *Am J Clin Pathol.* Jul;122(1):141-52. doi: 10.1309/YF08-1L4T-KYWV-YVPO.
- D. Vremec, M. O'Keefe, H. Hochrein, et al (2006) Production of interferons by dendritic cells, plasmacytoid cells, natural killer cells, and interferon-producing killer dendritic cells. *Blood.* Feb 1;109(3):1165-73. doi: 10.1182/blood-2006-05-015354.
- Z H Shah 1, S Harris, J L Smith, E Hodges (2009) Monoclonality and oligoclonality of T cell receptor beta gene in angioimmunoblastic T cell lymphoma. *J Clin Pathol.* Feb;62(2):177-81. doi: 10.1136/jcp.2007.054239.
- Young Song, J. Lee, D. Won Park, et al (2009) Clinical outcome and predictive factors of recurrence among patients with Kikuchi's disease. *Int J Infect Dis.* May;13(3):322-6. doi: 10.1016/j.ijid.2008.06.022.
- Chien-Yu Cheng, Wang-Huei Sheng, Yi-Chun Lo, et al (2010) Clinical presentations, laboratory results and outcomes of patients with Kikuchi's disease: emphasis on the association between recurrent Kikuchi's disease and autoimmune diseases. *J Microbiol Immunol Infect.* Oct;43(5):366-71. doi: 10.1016/S1684-1182(10)60058-8.
- G. Dumas, V. Prendki, J. Haroche, et al (2014) Kikuchi-Fujimoto disease: retrospective study of 91 cases and review of the literature. *Medicine (Baltimore).* Nov;93(24):372-382. doi: 10.1097/MD.0000000000000220.
- F Pepe, S Disma, C Teodoro, et al (2016) Kikuchi-Fujimoto disease: a clinicopathologic update *Pathologica.* Sep;108(3):120-129.
- T. Tabata, K. Takata, T. Miyata-Takata et al (2018) Characteristic Distribution Pattern of CD30-positive Cytotoxic T Cells Aids Diagnosis of Kikuchi-Fujimoto Disease. *Appl Immunohistochem Mol Morphol.* Apr;26(4):274-282. doi: 10.1097/PAI.0000000000000411.
- N. Sukswai, H. Ra Jung, S. S Amr (2020) Immunopathology of Kikuchi-Fujimoto disease: A reappraisal using novel immunohistochemistry marker *Histopathology.* Aug;77(2):262-274. doi: 10.1111/his.14050.
- G. Scott, J. Kumar, J. Oak (2020) Histology-Independent Signature Distinguishes Kikuchi-Fujimoto Disease/Systemic Lupus Erythematosus-Associated Lymphadenitis From Benign and Malignant Lymphadenopathies. *Am J Clin Pathol.* Jul 7;154(2):215-224. doi: 10.1093/ajcp/aqaa036.